

# Onkológiai betegek szoros képalkotó követése – előny vagy hátrány?

Deme Dániel dr.<sup>1</sup> ■ Telekes András dr.<sup>2, 1</sup>

<sup>1</sup>Szent Lázár Megyei Kórház, Onkológiai Osztály, Salgótarján

<sup>2</sup>Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Onkológiai Osztály, Budapest

A Nemzetközi Sugárvédelmi Bizottság becslése szerint 100 mSv sugárexpozíció a rosszindulatú daganatos megbetegedések kockázatát 0,5%-kal emeli. A lineáris nincs küszöb modell központi feltételezése az, hogy alacsony dózisu ionizáló sugárzás esetén a carcinogenesis beindítása az „egy találat akció” során, vagyis akár egy elektron által okozott egy vagy több dezoxiribonukleinsav szál törése útján is megtörténhet. Függetlenül attól, hogy milyen kis dózissal van szó, a sugárexpozíció fokozza a rosszindulatú daganat kialakulásának kockázatát. Az Egyesült Államokban végzett összes komputertomográfiai vizsgálat megközelítőleg egyharmadában egyrészt bizonyított klinikai racionalitás nélkül indikálják a vizsgálatot, azaz olyankor, amikor a nem röntgensugárt alkalmazó képalkotók ugyanolyan szenzitivitással és specificitással használhatóak lennének, másrészt feleslegesen ismétlik a vizsgálatokat. A technikai fejlesztések csökkentették a sugárterhelés veszélyérzetét, pedig annak kockázatára és kumulatív jellegére mindig gondolni kell. Az onkológiai betegek követésében az ionizáló sugárzással járó rákkockázat minimalizálása szükséges. A nem ionizáló sugárral dolgozó diagnosztikus eszközök széles körű elérhetőségére van szükség (például teljes test diffúziósúlyozott mágneses rezonanciás vizsgálat, pozitronemissziós tomográfia/mágneses rezonanciás vizsgálat). *Orv. Hetil.*, 2016, 157(39), 1538–1545.

**Kulcsszavak:** ionizáló sugárzás, rákkockázat, képalkotó követés

## Close follow-up of oncologic patients with imaging – advantage or disadvantage?

The International Commission on Radiological Protection estimates, that 100 mSv exposure of radiation increases cancer risk by 0.5%. The central hypothesis of the Linear No Threshold model is that low dose ionizing radiation can induce carcinogenesis through the so called “one hit action”, that is one or more deoxyribonucleic acid strands can be broken by the hit of only one electron particule. Regardless of the radiation dose, radiation exposure increases cancer risk. In the United States of America, one-third of computed tomographic scans are carried with no clear clinical indication, i.e. non radiating imaging can be applied with equal sensitivity and specificity. Furthermore, computed tomographic scans are repeated unnecessarily. Although technical improvements have reduced the concern of the potential danger of radiation exposure, the cumulative aspects and cancer risk should always be considered. Cancer risk, accompanied by ionizing radiation, should be minimized during the follow up of oncologic patients. It is mandatory, that all diagnostic tools which are not using ionizing radiation should be made widely accessible (eg. whole body diffusion weighted magnetic resonance imaging, positron emission tomography/magnetic resonance imaging).

**Keywords:** ionizing radiation, cancer risk, imaging follow-up

*Deme, D., Telekes, A.* [Close follow-up of oncologic patients with imaging – advantage or disadvantage?]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(39), 1538–1545.

(Beérkezett: 2016. június 10.; elfogadva: 2016. július 21.)

### Rövidítések

ASIR = adaptive statistical iterative reconstruction; BEIR = biological effect of ionizing radiation; c-RET = rearranged during transfection c típusú protoonkogén; CT = computed to-

mography; DNS = dezoxiribonukleinsav; DW-MRI = diffúziósúlyozott mágneses rezonanciás képalkotás; Gy = Gray (1 Gy = 1 J/kg, az aktuális fizikai dózis megoszlása egy szervben); HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-

vírus; ICRP = Nemzetközi Sugárvédelmi Bizottság; LNT = linear no-threshold; MRI = mágneses rezonanciás képalkotás; MRI/PET = mágneses rezonanciás képalkotás egybeépített PET-tel; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; NHEJ = nonhomologous end-joining; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; NSCLC = nem kisesejtű tüdőrák; PET/CT = pozitronemissziós tomográfia egybeépített CT-vel; RAS = rat sarcoma; SBRT = stereotaxiás test-radioterápia; Sv = Sievert (nem homogén dóziseloszlásra, például CT-re alkalmazott effektív dózis)

Az Európai Unió 2013/15/EURATOM irányelve szabályozza az ionizáló sugárzásból fakadó sugárterhelés veszélyeivel szemben hozott biztonsági intézkedéseket. Hazánkban az atomenergiáról szóló 1996. évi CXVI. tv. egyes rendelkezéseinek végrehajtásáról szóló 16/2000. (VI. 8.) EüM rendelet meghatározza, hogy a lakosság sugárterhelésére vonatkozó effektív dóziskorlát, azaz az emberi test összes szövetére vagy szervére vonatkozó, súlyozott egyenértékű dózisok összegének felső határa 1 mSv/év. Foglalkozási sugárterhelésre vonatkozó rendelkezés szerint az éves effektív dóziskorlát 20 mSv, amely bizonyos sugárzási helyzetekben egy-egy évben maximum 50 mSv lehet, feltéve, ha 5 éves periódust tekintve az egy évre jutó átlagdózis nem haladja meg a 20 mSv-et. Ezen dóziskorlátok nem vonatkoznak a páciens érdekében végzett orvosi eljárásokból fakadó vagy a baleseti sugárterhelésekre.

2014-ben az Egyesült Államokban 50 centrum 2725 onkológusát kérdezték meg e-mailben a sugárexpozíció és dózisredukció témában. A 415 (14%) válaszoló 82%-a jelezte, hogy a páciens vagy annak családja kifejezte féltelmét a képalkotók sugárdózisaira vonatkozólag. 48%-uk nem tudott arról, hogy a saját intézményükben alkalmaztak-e dózisredukciós technikát. Csak a válaszadók 25%-át aggasztotta az, hogy alacsony dózissal CT-vel a kis laesiók diagnosztikája bizonytalan lehet, 63%-uk követte az NCCN-ajánlást, míg 37%-uk más irányelveket vagy a klinikai vizsgálatok előírásait vette figyelembe. Többségük úgy vélte, hogy alacsony dózissal CT-t kell alkalmazni: gyermekeknél, fiatal nőknél, a nem szokványosan a májba metasztatizáló daganatoknál és a rendszeres ellenőrzés alatt álló pácienseknél [1].

Az ionizáló sugárzás elegendő energiával rendelkezik ahhoz, hogy elektronokat hasítson le az atomokról, vagyis ionizálja azokat. Megkülönböztetünk elektromágneses (röntgen és gamma-foton) és részecske (elektron, proton, neutron, alfa-, szénion) -sugárzásokat. A sugárzás biológiai hatása alapvetően kétféle lehet. A sztochasztikus hatások valószínűségi jellegűek, és a sugárterhelést követően később lépnek fel. Így, nagy esetszám esetén, megbecsülhető az ionizáló sugárzás sztochasztikus hatásainak kialakulási valószínűsége és gyakorisága. A determinisztikus hatások, egy küszöbdózis felett, mindenkinél bekövetkeznek. Az ionizáló sugárzás okozta daganatképződés összetett folyamat, amelynek során pontmutációk jönnek létre (például

RAS-aktiváció, p53-inaktiváció), DNS-kettősszal-törések és kromoszómaátrendeződések alakulnak ki (például NHEJ, a javító mechanizmusok elégtelen működése következtében). A természetes háttérsugárzás világviszonylatban megközelítőleg 2,4 mSv/év, és ehhez járul hozzá az ember által előidézett sugárterhelés, amely átlagosan 0,61 mSv/év. Így az átlagos sugárexpozíció megközelítőleg 3,01 mSv/év [2]. Az Egyesült Államokban ez az érték 6,24 mSv/év (3,1 mSv/év + 3,14 mSv/év), a másodlagos terhelés legnagyobb részét az orvosi sugárexpozíció miatt emelkedett [3]. A diagnosztikus röntgensugárzás az általános népességre vetítve a legnagyobb forrása a másodlagos sugárzásnak, amely világszerte az összes expozíció megközelítőleg 14%-át adja évente. Egy tanulmány szerint az Egyesült Királyságban 75 éves kor alatt a daganatok kumulatív rizikójának 0,6%-ért (700 eset/év) a diagnosztikus röntgensugarak felelősek. Más fejlett országokban ez a kockázat 0,6–1,8% között mozog, míg Japánban a legmagasabb a világon, több mint 3% [4]. A CT-vizsgálatok gyakori alkalmazása akkor adhat okot az aggodalomra, amikor azokat bizonyított klinikai racionalitás nélkül alkalmazzák, azaz más, röntgensugarakat nem alkalmazó, alternatív lehetőségek ugyanolyan hatékonysággal használhatóak lennének, vagy amikor a CT-vizsgálatokat szükségtelenül megismétlik. Az Egyesült Államokban az összes CT-vizsgálat megközelítőleg egyharmadát ezek az indikációk adják [5].

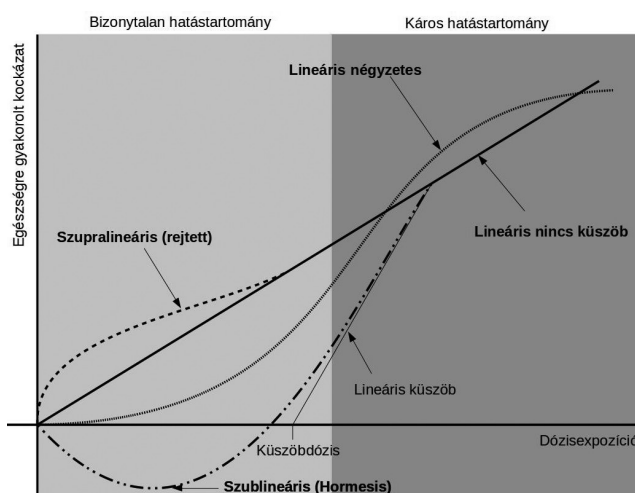
## A sugárzás és a rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata

Ha az alacsony dózissal sugárzás és a rosszindulatú daganat kialakulásának kockázatát szeretnénk felbecsülni, nehéz elkülönítenünk a tényleges hatást a véletlentől, a torzításoktól és a háttérzajoktól mindaddig, amíg a sugárzás mértéke relatíve nagy nem lesz. Emiatt vélik úgy, hogy 100 mSv alatti sugárdózis esetén a rosszindulatú daganatos megbetegedések irradáció okozta tényleges kockázatát ismeretlennek kell tekintenünk. Az ICRP számítása szerint 100 mSv sugárexpozíció a rosszindulatú daganatos megbetegedések kockázatát 0,5%-kal emeli. Vagyis a rákhalálozás 5 fővel növekszik 100 mSv expozíció hatására 1000 fő esetén. Az 1990-es ICRP-ajánlás értékei a rákhalálozási értékeken alapultak. Ezen értékek egyenlőtlenségeinek ellensúlyozására figyelembe vették egyrészt a nem halálhoz vezető rákos betegségeket, másrészt az elvesztett relatív élet éveket, harmadrészt a nem halálhoz vezető daganatos betegségek okozta életminőség romlását is. A 2007-es ajánlás értékei a rákincidencián alapulnak, amelyeket a halálozásra és az életminőségromlásra súlyoznak. Az ICRP 103-as kiadványa leírja azt a számítási folyamatot, amelynek során hétféle összetevő figyelembevételével becsülik a rákhalálozást. A számítás-hoz használt összetevőket az 1. táblázatban foglaltuk össze [6, 7]. Négyféle modell írja le a sugárzás és az egészségre gyakorolt kockázat közötti összefüggést,

1. táblázat | Az ICRP számításának alapjául szolgáló összetevők

Összetevők	Megjegyzés
1. A rákkockázat teljes élettartamra becsült értéke	Annak kockázata, hogy egy személy esetében, születésétől a haláláig terjedő időszakot tekintve, rosszindulatú daganatot diagnosztizálnak, vagy rosszindulatú daganat következtében hal meg.
2. A dózis és dózisarány hatékonysági faktor (DDREF) használata (becsült értéke = 2)	A DDREF-et az alacsony lineáris energia transzferes sugárzások (fotonok és elektronok) okozta rákkockázat becslésénél alkalmazzák azzal a feltételezéssel, hogy alacsony dózisonál és dózisaránynál a rákkockázat kisebb lehet annál, amely értéket a nagyobb dózisoknál megfigyelt kockázatok extrapolációjával becsülnék meg.
3. A népességen keresztüli átviteli kockázat	~: a rákkockázat hipotetikus populációra becsült átlagértéke.
4. Az egyes névleges kockázati együtthatók számítása	Az együtthatók: rosszindulatú daganat, öröklődő hatások, teljes károsodás.
5. A halálozás hozzáigazítása	Statisztikai hozzáigazítás:
6. Az életminőség hozzáigazítása	a mintafelmérési adatokon alapuló célpopuláció értékeinek becslését javító eljárás.
7. Az elveszített életek hozzáigazítása	

amelyeket a 2. táblázat és az 1. ábra mutat be [8, 9]. A lineáris nincs küszöb (LNT) modell azt feltételezi, hogy a rosszindulatú daganatképződés közvetlenül arányos a sugárzás dóziséval, még alacsony dózisok esetén is. Az LNT-modell szerint a dózis–rákkockázat összefüggése lineáris az alacsony dózisonál vagy alacsony dózisaránynál. Alacsony dózisu sugárzás esetén a carcinogenesis beindítása az „egy találat akció” során, vagyis akár egy elektron által okozott egy vagy több DNS-szál-törés útján történhet meg. A dózis közvetlenül arányos a talála-



1. ábra | Dózis-válasz modellek az egészségre gyakorolt kockázat megbecsülésére

tok számával. A rákkockázat ezért arányos a dózissal. Bármely dózis, függetlenül attól, hogy milyen kis dózissal van szó, rosszindulatú daganatot eredményezhet. Így lineáris az összefüggés a diagnosztikus radiológiában alkalmazott dózisok esetén is [10]. Mivel az alacsony dózisu sugárzás tartományában a becsült rákkockázatot a dózis–válasz összefüggése alapján a magas dózisu sugárzás adataiból extrapolálják, az LNT-modell által becsült rákkockázat az alacsony dózisu sugárzás tartományában óvatosan kezelendő, mert nem szükségszerűen felel meg a valódi kockázatnak. Valószínűsíthetően a sugárbiológiai és epidemiológiai vizsgálatok, illetve a szociológiai kutatások eredményeinek egybevetésével nyílhat lehetőség a rákkockázat pontosabb meghatározására [9]. A BEIR VII. jelentés az LNT-modellt részesíti előnyben, amelynek alapján nem határozható meg biztonságos sugárdózisszint. A jelentés javasolja a kockázat–haszon gondos mérlegelését, amely által biztosítani kell, hogy az átlagnépesség csak annyi sugárzást kapjon, amely indokoltan leadható. Abban is állást foglalt, hogy az egyén rákkockázatát nem emeli a szüleinek korábbi sugárexpozíciója [11].

2. táblázat | A sugárzás és az egészségre gyakorolt kockázat összefüggéseit leíró modellek

Modell	Leírás
Lineáris nincs küszöb	A carcinogenesis beindítása akár egy elektron által okozott egy vagy több DNS-szál törés útján is megtörténhet („egy találat akció”).
Szublineáris küszöb (Hormesis)	Bizonyos sugár-küszöbdózis alatt a daganatképződés elhanyagolható, mivel a DNS-károsodást időben észelve a javítómechanizmusok helyreállítják azt. Az alacsony dózisu sugárzás aktiválja a védekező mechanizmusokat, így a modell alapján végzett számítás szerint negatív irányú kitérés jelenik meg (U-alakú görbe).
Szupralineáris (rejtett)	Bizonyos sugár-küszöbdózis alatt vagy eléggé alacsony dózisarányú sugárzásnál a javító mechanizmusok szuboptimális aktivációt mutatnak, mely magasabb arányú mutációk előfordulásához vezet. Azonban az apoptózis aránya is magasabb, mely ellensúlyozza a többszörös mutációk daganatkeltő hatását.
Lineáris négyzetes	Alacsony dózisu egyszeri sugárzás több célpontot károsít. Itt a károsodás mértéke lineáris. Nagyobb dózisok esetén, többszöri sugárzás négyzetes indukciós aránnyal károsít több sejten belüli célpontot.

A sugárterhelés okozta rákkockázatról három forrásból nyerhetünk adatokat. A Japánt ért atomtámadás során egy másodperc alatt körülbelül 1000–6000 mSv sugárterhelést kapott a lakosság. A túlélők között végzett vizsgálatok alapján 1 Sv dózis 1,5-szeres rákkockázatot jelentett [7]. Azonban a rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata szignifikánsan emelkedett volt azon alacsony dózisú (egy vagy néhány CT-nek megfelelő) sugárzást kaptak 5–150 mSv közötti dózisban (az átlag 40 mSv volt) [12–14]. Ezen vizsgálatok adatai a szolid daganatok kockázatának vonatkozásában egyezést mutatnak a lineáris dózis–válasz összefüggéssel, a leukaemiák kockázata pedig a lineáris négyzetes modell számításaival korrelál. Így 100 mSv dózissal a rákkockázat 1,05-szeres [7]. A sugárexpozíciót követően 20 év elteltével növekedett meg a pajzsmirigy- és a leukaemia incidenciája, 50 év elteltével 2-szeresére emelkedett a szolid daganatok (emlő, hólyag, tüdő, vastagbél) előfordulási aránya [15]. A csernobili atomkatasztrófa napján 6 mSv/h sugárterhelést kapott az érintett lakosság. Két nappal később ez a dózis már csak 0,01 mSv/h volt, és 22 évvel a katasztrófa után, 2008-ban pedig már a természetes háttérsugárzásnak megfelelő dózist mértek (2,4 mSv/év) az érintett területen. A katasztrófa túlélői között 4 év elteltével a pajzsmirigy- és a leukaemia incidenciája fokozódott. Az 1 éves korosztályban 237-szeres és a 10 éves korosztályban 6-szeres rizikót találtak, amit a környéken előállított tej magas radioaktívjód-tartalma okozhatott [16]. Ezen pajzsmirigy- és a leukaemia vizsgálatok során azonban a c-RET-aktiváció mellett nem találtak sem RAS-aktivációt, sem p53-inaktivációt, ami a nem ionizáló sugárzás következtében kialakult pajzsmirigy- és a leukaemia jellemző [15]. A nukleáris iparban dolgozó-

kon végzett 13 éves utánkövetéses vizsgálat (n = 407 391) is jelentős összefüggést tárt fel a sugárdózis és a rosszindulatú daganatos halálozás között. Az átlagdózis 20 mSv volt. Azon munkások esetében, akik 5–150 mSv dózist kaptak, a rákkockázat jelentősen megemelkedett. Hazánkban például az 1982-től működő atomerőműben dolgozókat 1985–1998 között követve (n = 3322) találtak 104 halálesetet, ebből 39 rosszindulatú daganat miatt, 1 leukaemia miatt (nem számítva a krónikus lymphocytás leukaemiát) következett be [17, 18]. Egy másik, hosszabb utánkövetési időt (átlag 27 év) felölelő vizsgálat szerint is (n = 308 297) igazolható volt az alacsony dózisú sugárzás és a leukaemia miatti halálozás fokozódása (legsorosabb összefüggés a krónikus myeloid leukaemiával volt) [19].

Más kiváltó okok rákkockázatával összevetve az ionizáló sugárzás daganatkeltő kockázata alacsony. Például a kockázat több mint 10-szeres a HCV–HCC, asbestosis–mesothelioma, 5–10-szeres a dohányzás–tüdőrák, *H. pylori*–gyomorrák és 1,3-szeres a passzív dohányzás–tüdőrák vonatkozásában [7]. Néhány sugárexpozíció egymáshoz viszonyított értékeit a 3. táblázat tartalmazza [20–24].

### A diagnosztikus röntgensugárzások sugárexpozíciója és rákkockázata

Az adott szervre eső átlagos dózis egy CT-vizsgálat során, a gép beállításától függően, felnőttek esetében 15 mSv, míg újszülötteknél 30 mSv [25]. A 64 szeletes CT-készülékkel végzett mellkasi, hasi és kismedencei vizsgálatok ugyanolyan szervre adott dózist és effektív dózist szolgáltatnak ki, mint a 4, 8 és a 16 szeletes készülékek.

3. táblázat | A sugárexpozíciók összehasonlítása

	Dózis (mSv)	Természetes háttérsugárzással (2,4 mSv/év) egyenértékű dózis-időtartamban kifejezve	Hivatkozás
Oszteodenzitometria	0,001	3 óra	Radiation dose in X-ray and CT exams (RSNA, ACR) Apr-05-2016 www.RadiologyInfo.org
Mellkasi röntgen	0,1	15 nap	Radiation dose in X-ray and CT exams (RSNA, ACR) Apr-05-2016 www.RadiologyInfo.org
Repülőút (Tókió–Párizs)	0,1	15 nap	Bottollier-Depois, J. F., et al.: Radiat. Res., 2000.
Dohányzás (1,5 csomag/nap)	0,2	30 nap	Winters, T. H., et al.: N. Engl. J. Med., 1982.
Mammográfia	0,4	2 hó	Radiation dose in X-ray and CT exams (RSNA, ACR) Apr-05-2016 www.RadiologyInfo.org
<sup>99m</sup> Tc csont-scan	4,4	1,8 év	Roguin, A., et al.: Br. J. Cardiol., 2007.
Mellkasi CT	7	2–3 év	Radiation dose in X-ray and CT exams (RSNA, ACR) Apr-05-2016 www.RadiologyInfo.org
Hasi és kismedencei CT	10	3 év	Radiation dose in X-ray and CT exams (RSNA, ACR) Apr-05-2016 www.RadiologyInfo.org
FDG PET/CT	5–25 13,5–32	2–10 év 5,6–13,3 év	Roguin, A., et al.: Br. J. Cardiol., 2007. Huang, B., et al.: Radiology, 2009.



Ha 64 szeletes készülékkel történik a vizsgálat, a vizsgálható tájékok felső és alsó határainál (gyermekek esetén végzett mellkasi CT során a nyálmirigyek, gyomor; felnőttek és gyermekek esetén egyaránt hasi és kismedencei CT során az emlők és a herék) nagyobb a sugárterhelés, mivel szélesebb sugárkúp (nagyobb szórt sugárzás) és/vagy nagy a csúcs-faktor (az asztal mozgási sebessége egy fordulatra és a teljes kollimációra vonatkoztatva) [26]. Egy PET/CT, a gép beállításától függően, 13,5–32 mSv sugárterhelést jelent, így a vizsgálat becsült rákrizikót fokozó hatása 0,163–0,514%-ra tehető [24].

A CT-vizsgálatok megismétlésével a sugárterhelés kumulatív dózisa növekszik. Az Egyesült Államok népességére vetítve a CT-vizsgálatok okozta rosszindulatú daganatok kialakulásának aránya körülbelül 1:2000-hez, míg a malignus folyamatok természetes incidenciája ugyanabban a populációban mintegy 400:2000-hez [27]. 2004 és 2012 között végzett 36 randomizált tanulmány közül 34-ben pozitív korrelációt találtak az ionizáló sugárzás és a rákkockázat között [28]. Az Egyesült Államokban körülbelül 10 év alatt, a CT-vizsgálatok számának megháromszorozódása miatt, a rákkockázat 0,4%-ról 1,5–2%-ra növekedett. Magasabb a rákkockázat a későbbi életkorban, ha a CT-vizsgálatokat fiatal korban (35 év alatt) végezték [29]. A rutin-CT- és nukleáris medicina vizsgálatok fokozzák a pajzsmirigy-microcarcinoma kialakulásának kockázatát [30]. Nagy klinikai vizsgálatok (Egyesült Királyság, Ausztrália) megerősítették azt, hogy a gyermekkorban vagy fiatal felnőttkorban történt CT-vizsgálatok akár alacsony dózisban (5 mSv) is már jelentősen emelik a rákkockázatot [31]. A leukaemia és agydaganat kialakulásának kockázata 1/10 000-hez, ha legalább egy alkalommal volt koponya-CT 10 éves kor alatt [32]. Gyermekek esetén azért szembetűnőbb a rák kockázatának emelkedése, mert szervezetük sugárérzékeny, és az expozíciót követően hosszabb idő áll rendelkezésre, hogy a daganatos megbetegedés kifejlődjön. A  $\geq 18$  éves populációban egy év alatt elvégzett CT-vizsgálatok a rosszindulatú daganatos halálozást 0,29%-kal emelik [33]. Felnőttek körében történt felmérés szerint ( $n = 31\,462$ ), 22 éves időszakot áttekintve, az elvégzett CT-vizsgálatok során a páciensek 25%-a kapott  $>100$  mSv és 4%-a 250–1375 mSv közötti kumulatív sugárdózist. Az ismételt CT-vizsgálatok a rosszindulatú daganatos megbetegedések 0,7%-át, míg a teljes daganatos halálozás 1%-át okozzák [34]. Az idős populációban a  $<100$  mSv és a  $>100$  mSv kumulatív sugárdózisú CT-vizsgálatok következtében a rákkockázat 3, illetve 4/10 000 fő [35]. 2007-ben az Egyesült Államokban a CT-vizsgálatok okozta rákkockázat 5/10 000 fő volt [36].

## Onkohematológiai betegek követése képalkotókkal

Irreszekábilis, korai stádiumú NSCLC eseteiben SBRT után szoros mellkasi CT-követéssel (3 havonta 2 éven át,

majd 6 havonta 2 éven át, majd évente) a helyi, a nyirokcsomóban megjelenő és a távoli kiújulás 2 évre vetített kumulatív aránya 12,2%, 16,1% és 15,5% volt ( $n = 366$ ) [37]. 5 év alatt a páciensek megközelítőleg  $13 \times 7$  mSv = 91 mSv sugárterhelést kaptak. A gyomordaganatos betegek követésénél ( $n = 638$ ) az átlagos sugárdózis 57,8 mSv, 62%-ban  $>50$  mSv, 11%-ban  $>100$  mSv, és a becsült rákkockázat 0,28%-kal volt nagyobb [38]. A vastag- és végbélrákos betegeknél az alapbetegség potenciálisan fatális kimenetele miatt a CT-vizsgálatok alkalmazása egyértelmű előnyt jelent [29]. Egy vizsgálat szerint ( $n = 120$ ) a heredaganatos betegek (18–39 év) követésük során (4,37 éven át) átlagosan 125,1 mSv, és 77,5%-ban  $>75$  mSv dózisban részesülnek [39]. Egy másik, heredaganatos betegeket követő vizsgálatban ( $n = 2569$ ) az átlagos sugárdózis (110 mSv 5 éven át) és a rákkockázat között nem találtak pozitív összefüggést [28].

Egy retrospektív, 15 év időtartamot felölelő vizsgálat szerint a rutin képalkotó követés nagy B-sejtes lymphoma esetén egy remisszióban lévő páciensre vonatkoztatva átlagosan 6 rutin-CT-vizsgálatot jelentett. A páciensek több mint felénél a kumulatív sugárdózis meghaladta a 100 mSv-et [40]. Korai stádiumú NHL-ben protokoll szerint a CT-vel végzett követés 6–12 havonta 2 éven át, majd a továbbiakban klinikai állapottól függően történik. Egy vizsgálat alapján igazolták, hogy a protokoll szerinti CT nem járul hozzá a relapsusok mielőbbi felfedezéséhez korai stádiumú NHL követésében, sőt a páciensek 44%-a annyi kumulatív dózisú sugárzást kap, amely a rákkockázatot megkétszerezi [41]. Egy vizsgálatban ( $n = 86$ ) a lymphoma követésében a CT vagy PET/CT nem emelte jelentősen a sugárterhelést (22,4%-ban  $>100$  mSv) [42].

## A képalkotó vizsgálatokkal történő követésre vonatkozó megfontolások

Az ionizáló sugárzás sztohasztikus hatásának kialakulási valószínűségét és gyakoriságát csökkenthetjük, ha ritkábban és kisebb sugárdózissal alkalmazzuk a diagnosztikus vizsgálatokat. Egy vizsgálat szerint az alacsony dózisú CT-vel a sugárterhelést 10–12 mSv-tel lehet csökkenteni vizsgálatonként, amely a morbiditást 0,84–5,52%-kal csökkenti 100 főre vonatkozólag egy év alatt. A daganatok kialakulása és a genetikai károsodás mértéke is egyötödére-egytizedére csökken [43]. Az alacsony dózisú mellkasi CT-vel történő tüdőrákszűrés alkalmával a laesiók karaktere a standard mellkasi CT-nek megfelelő pontossággal ábrázolódott, azonban a sugárterhelés csak mintegy egyhatoda (1,3–3,4 mSv vs. 8,5–14 mSv) [44]. Az ASIR-technikával 45%-kal csökkenthető a gyermekeken végzett hasi CT sugárdózisa, megtartott képi minőség és a diagnosztikus pontosság mellett. A májban, a lépben és az aorta falában objektív képi minőségromlást (zajszintemelkedést) észleltek, azonban a szubjektíven ítélt képi minőség így is átlagos vagy átlagon felüli volt az esetek  $>84\%$ -ában [45]. Heredaganatos betegek követé-

sénél a sugárterhelés monitorozása és az alacsony dózisu CT-vel történő követés javasolt [39]. NHL követésében a teljes test-CT helyett régiókra célzott CT-vizsgálatok bevezetése ajánlott [41]. Lymphomakezelésre adott válasz értékelésekor a kiindulási PET/CT-vel a látómezőre (field of view) összpontosított vizsgálatok csökkentik a sugárterhelést [46]. Mivel a malignus góciókban a szöveti határok fellazulásával a vízmolekulák véletlenszerű mozgása kerül előtérbe, a diffúziósúlyozott (DW) MRI-jelintenzitás csökkenést jelez, míg azokban a szöveti struktúrákban, ahol a vízmolekulák relatíve helyhez kötöttek, ott jelintenzitás-fokozódás észlelhető. Így a DW-MRI-vel jól elkülöníthetők a benignus és a malignus pulmonalis nodulusok, sőt a nyirokcsomóstátusz megítélésében is magas a szenzitivitása és a specificitása. A DW-MRI a korai kemoterápiás válasz felmérésében is segítséget nyújt. Az MRI/PET magas lágyrész-kontrasztja és kisebb sugárterhelése előnyös a PET/CT-vel szemben [47]. Egy vizsgálat alapján a lymphomastaging során a teljes test-MRI a CT alternatívája lehet, ugyanakkor a diffúziósúlyozás nem jelent előnyt [48]. Az FDG PET/CT-nek alternatívája lehet a vaspótlással (ferumoxytol) dúsított teljes test diffúziósúlyozott MR-vizsgálata (szenzitivitás 93,7% [95% CI: 89,0–96,8%] vs. 90,8% [95% CI: 85,5–94,7%], specificitás 97,7% [95% CI: 96,7–98,5%] vs. 99,5% [95% CI: 98,9–99,8%], diagnosztikus pontosság 97,2% [95% CI: 93,6–99,4%] vs. 98,3% [95% CI: 97,4–99,2%]) [49]. A teljes test DW-MRI 2009-től hazánkban is elérhető. A CT- és PET/CT vizsgálatok okozta sugárexpozíció csökkentésére vonatkozó megfontolások összefoglalását a 4. táblázatban, a képalkotóval történő követés szempontjait az 5. táblázatban mutatjuk be.

## Következtetések

Az úgynevezett „egy találat akció” során akár egyszeri sugárdózis is kiválthatja a malignus transzformációt. Az alacsony dózisu sugárexpozíció okozta rákkockázat megbecsülésére az atombomba-támadás túlélőinek epidemiológiai adatai használhatók. Jóllehet, a sugárzás okozta rákkockázat relatíve alacsony, azonban az ionizáló sugárzást alkalmazó diagnosztikus eszközökkel végzett ismételt vizsgálatok fokozzák azt. Elsősorban az ionizáló sugárexpozíciónak kitett gyermekek és fiatal felnőttek (<35 év) esetén kell számolnunk azzal, hogy a későbbi életkorban emelkedik a rákkockázat. Az irányelvekben meghatározott követési gyakoriságot szem előtt tartva, egyénre szabottan ajánlott a képalkotó modalitások megválasztása. A folyamatos daganatellenes terápiát igénylő páciensek esetében a kezelések hatásosságának meghatározása során 2–3 havonta CT-kontroll történik, amely biztosítja, hogy időben észlelésre kerüljön az esetleges progresszió, ami lehetőséget ad a hatástalan kezelés minél előbb történő abbahagyására, illetve a terápia megváltoztatására. Olyan onkológiai betegségek esetén,

4. táblázat | A CT és PET/CT vizsgálatok okozta sugárexpozíció csökkentésére vonatkozó megfontolások összefoglalása

CT
Alacsony dózisu CT javasolható: gyermekeknél, fiatal nőknél, a nem szokványosan a májba metasztatizáló daganatoknál és az ellenőrzés alatt álló pácienseknél.
ASIR-technika alkalmazása.
Régiókra célzott vizsgálatok NHL követésében.
PET/CT
Látómezőre összpontosított vizsgálatok lymphoma követésében.
Alternatíva: MRI/PET.
Alternatíva: teljes test DW-MRI (vaspótlással dúsítva).

5. táblázat | A képalkotóval történő szoros követés szempontjai

	Páciens életkora			
	<35 év		>35 év	
Páciens státusza	Daganatos	Daganatmentes	Daganatos	Daganatmentes
Követési javaslat	Per protocol	Sugár-expozíció csökkentése abszolút indokolt	Per protocol	Sugárexpozíció csökkentése relatíve indokolt

amelyek progressziója a klinikai tünetek (esetleg tumor-markerek) alapján észlelhető, a képalkotó kontroll intervalluma megnyújtható, míg a tünetmentes relapsus mielőbbi diagnosztizálásához elengedhetetlen a protokollban meghatározott szoros képalkotó kontroll. A sugárterhelést csökkentő eljárások (régiora célzott CT, alacsony dózisu CT, ASIR, látómezőre fókuszált PET/CT) alkalmazásának szélesebb körű elterjesztése indokolt. Ha nem röntgensugarat használó diagnosztikus modalitással a kérdéses elváltozások jól elkülöníthetők, akkor ezeket az eljárásokat célszerű előnyben részesítenünk. A nem röntgensugárral dolgozó korszerű eszközök fejlesztése és széles körű hozzáférése szükséges (teljes test DW-MRI és PET/MRI). A képalkotókkal végzett követés során elengedhetetlen tehát az abból fakadó előnyök és hátrányok gondos mérlegelése. Az onkológiában nemcsak a terápia, hanem a követés során is figyelembe kell venni az individuális szempontokat.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* D. D.: A szöveg megszerkesztése, gondozása. T. A.: Résztétel az irodalomkutatásban, a korábbi kéziratváltozatok áttekintése. A cikk végleges változatát a szerzők elolvasták és jóváhagyták.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Burke, L. M., Bashir, M. R., Neville, A. M., et al.: Current opinions on medical radiation: a survey of oncologists regarding radiation exposure and dose reduction in oncology patients. *J. Am. Coll. Radiol.*, 2014, 11(5), 490–495.
- [2] *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*: Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2008 Report. United Nations, New York, 2010.
- [3] *National Council on Radiation Protection and Measurements*: Ionizing radiation exposure of the population of the United States. Bethesda, 2009.
- [4] Berrington de González, A., Darby, S.: Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet*, 2004, 363(9406), 345–351.
- [5] Hall, E. J., Brenner, D. J.: Cancer risks from diagnostic radiology: the impact of new epidemiological data. *Br. J. Radiol.*, 2012, 85(1020), e1316–e1317.
- [6] Wrixon, A. D.: New ICRP recommendations. *J. Radiol. Prot.*, 2008, 28(2), 161–168.
- [7] Sobue, T.: Scientific approach to radiation-induced cancer risk. *Fukushima J. Med. Sci.*, 2011, 57(2), 90–92.
- [8] Ljungman, M.: Physical factors. In: DeVita, V. T. Jr., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. (eds.): *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009.
- [9] Seong, K. M., Seo, S., Lee, D., et al.: Is the linear no-threshold dose-response paradigm still necessary for the assessment of health effects of low dose radiation? *J. Korean Med. Sci.*, 2016, 31(Suppl. 1), S10–S23.
- [10] Shah, D. J., Sachs, R. K., Wilson, D. J.: Radiation-induced cancer: a modern view. *Br. J. Radiol.*, 2012, 85(1020), e1166–e1173.
- [11] *Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation*, NRC: Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2. National Academies Press, Washington, 2006.
- [12] Preston, D. L., Shimizu, Y., Pierce, D. A., et al.: Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and non-cancer disease mortality: 1950–1997. *Radiat. Res.*, 2003, 160(4), 381–407.
- [13] Pierce, D. A., Preston, D. L.: Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat. Res.*, 2000, 154(2), 178–186.
- [14] Preston, D. L., Ron, E., Tokuoka, S., et al.: Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat. Res.*, 2007, 168(1), 1–64.
- [15] Thompson, D. E., Mabuchi, K., Ron, E., et al.: Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958–1987. *Radiat. Res.*, 1994, 137(Suppl. 2), S17–S67.
- [16] Williams, D.: Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. *Nat. Rev. Cancer*, 2002, 2(7), 543–549.
- [17] Cardis, E., Vrijheid, M., Blettner, M., et al.: Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ*, 2005, 331(7508), 77.
- [18] Cardis, E., Vrijheid, M., Blettner, M., et al.: The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat. Res.*, 2007, 167(4), 396–416.
- [19] Leuraud, K., Richardson, D. B., Cardis, E., et al.: Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol.*, 2015, 2(7), e276–e281.
- [20] Radiation dose in X-ray and CT exams. Radiological Society of North America (RSNA), American College of Radiology (ACR). [www.RadiologyInfo.org](http://www.RadiologyInfo.org)
- [21] Bottollier-Depois, J. F., Chau, Q., Bouisset, P., et al.: Assessing exposure to cosmic radiation during long-haul flights. *Radiat. Res.*, 2000, 153(5 Pt. 1), 526–532.
- [22] Winters, T. H., Di Franza, J. R.: Radioactivity in cigarette smoking. *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306(6), 364–365.
- [23] Roguin, A., Nair, P.: Radiation during cardiovascular imaging. *Br. J. Cardiol.*, 2007, 14(5), 289–292.
- [24] Huang, B., Law, M. W., Khong, P. L.: Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk. *Radiology*, 2009, 251(1), 166–174.
- [25] Brenner, D. J., Doll, R., Goodhead, D. T., et al.: Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2003, 100(24), 13761–13766.
- [26] Fujii, K., Aoyama, T., Yamauchi-Kawaura, C., et al.: Radiation dose evaluation in 64-slice CT examinations with adult and paediatric anthropomorphic phantoms. *Br. J. Radiol.*, 2009, 82(984), 1010–1018.
- [27] *Food and Drug Administration*: What are the radiation risk from CT? <http://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/RadiationEmittingProductsandProcedures/MedicalImaging/MedicalX-Rays/ucm115329.htm>
- [28] Oh, J. S., Koca, J. B.: Radiation risks associated with serial imaging in colorectal cancer patients: should we worry? *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(1), 100–109.
- [29] Brenner, D. J., Hall, E. J.: Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357(22), 2277–2284.
- [30] Zhang, Y., Chen, Y., Huang, H., et al.: Diagnostic radiography exposure increases the risk for thyroid microcarcinoma: a population-based case-control study. *Eur. J. Cancer Prev.*, 2015, 24(5), 439–446.
- [31] Knäuper, C., Walter, M.: Update – health risks induced by ionizing radiation from diagnostic imaging. *Ther. Umsch.*, 2013, 70(12), 746–751.
- [32] Pearce, M. S., Salotti, J. A., Little, M. P., et al.: Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2012, 380(9840), 499–505.
- [33] Chodick, G., Ronckers, C. M., Shalev, V., et al.: Excess lifetime cancer mortality risk attributable to radiation exposure from computed tomography examinations in children. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2007, 9(8), 584–587.
- [34] Sodickson, A., Baeyens, P. F., Andriole, K. P., et al.: Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults. *Radiology*, 2009, 251(1), 175–184.
- [35] Meer, A. B., Basu, P. A., Baker, L. C., et al.: Exposure to ionizing radiation and estimate of secondary cancers in the era of high-speed CT scanning: projections from the Medicare population. *J. Am. Coll. Radiol.*, 2012, 9(4), 245–250.
- [36] Berrington de González, A., Mahesh, M., Kim, K. P., et al.: Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch. Intern. Med.*, 2009, 169(22), 2071–2077.
- [37] Spratt, D. E., Wu, A. J., Adeseye, V., et al.: Recurrence patterns and second primary lung cancers after stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer: implications for surveillance. *Clin. Lung Cancer*, 2016, 17(3), 177–183.e2.
- [38] Lee, Y. J., Chung, Y. E., Lim, J. S., et al.: Cumulative radiation exposure during follow-up after curative surgery for gastric cancer. *Korean J. Radiol.*, 2012, 13(2), 144–151.
- [39] Sullivan, C. J., Murphy, K. P., McLaughlin, P. D., et al.: Radiation exposure from diagnostic imaging in young patients with testicular cancer. *Eur. Radiol.*, 2015, 25(4), 1005–1013.
- [40] Graña, L., Calzado, A., Hernández, P., et al.: Role of computed tomography on large B-cell non-Hodgkin's lymphoma follow-up and the risk of radiation-induced neoplasm: A retrospective cohort study. *Eur. J. Radiol.*, 2016, 85(3), 673–679.
- [41] Riva, E., Oliver, C., Pérez, M. C., et al.: Current imaging follow-up of non-Hodgkin lymphoma exposes patients to significant

- (Deme Dániel dr.,  
Salgótarján, Füleki út 54–56., 3100  
e-mail: danieldeme\_md@gmail.com)

AKADÉMIAI KIADÓ